

## REMEDY FOR AMELIORATING NEUTRAL SYMPTOM ACCOMPANYING TO MALIGNANT TUMOR AND GRAVE VIRAL INFECTION

**Publication number:** JP63267781

**Publication date:** 1988-11-04

**Inventor:** IMAYADO SHINSAKU

**Applicant:** SUNTORY LTD

**Classification:**

**- International:** C07D475/04; A61K31/505; A61K31/519; A61P31/12;  
A61P35/00; C07D475/00; A61K31/505; A61K31/519;  
A61P31/00; A61P35/00; (IPC1-7): A61K31/505;  
C07D475/04

**- European:**

**Application number:** JP19870101649 19870424

**Priority number(s):** JP19870101649 19870424

**Report a data error here**

### Abstract of JP63267781

**PURPOSE:** To obtain a remedy for eliminating the cause of neutral symptom accompanying to grave viral infection such as VAHS and malignant tumor such as malignant reticulosis and integrally remedying a patient to improve the remedying rate, by using tetrahydrobiopterins as active component. **CONSTITUTION:** The objective remedy contains, as active component, a tetrahydrobiopterin of formula I (R is group of formula II, formula III or CH<sub>3</sub>) known as a remedy for malignant hyperphenylalaninemia, congestion and Parkinson's disease, e.g. L-erythro-, 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin of formula IV, sepiapterin and 6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin, especially preferably a low-toxic optically active compound of formula IV and its salts. The active component is added with a carrier and an adjuvant and administered in the form of granule, tablet, capsule, injection, suppository, etc. Dose: 0.1-50mg of the active component per 1kg body weight daily in 1-4 divided doses.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-267781

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月4日

C 07 D 475/04  
A 61 K 31/505

ADU  
ADY

7430-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 悪性腫瘍および重症ウイルス感染症に伴う神経症状を改善するための治療剤

⑯ 特 願 昭62-101649

⑰ 出 願 昭62(1987)4月24日

⑱ 発 明 者 今 宿 晋 作 京都府京都市左京区岩倉忠在地町11-14

⑲ 出 願 人 サントリー株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

⑳ 代 理 人 弁理士 湯 浅 恭 三 外5名

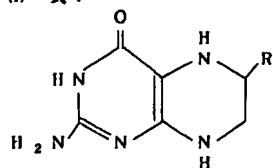
# 明細書

## 1. (発明の名称)

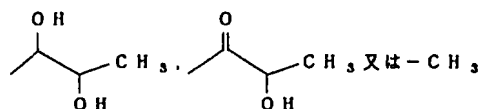
悪性腫瘍および重症ウイルス感染症に伴う神経症状を改善するための治療剤

## 2. (特許請求の範囲)

(1) 式:

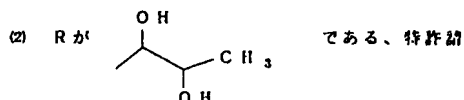


(式中、Rは



を示す。)

で表される化合物又はその塩を有効成分とする重症ウイルス感染症または悪性腫瘍に伴う神経症状を改善するための治療剤。



求の範囲第1項記載の治療剤。

(3) 重症ウイルス感染が、VAHS(ウイルス感染に絞発する血球貧食症候群)である、特許請求の範囲第1項記載の治療剤。

(4) 悪性腫瘍が悪性細胞癌である、特許請求の範囲第1項記載の治療剤。

(5) レーエリスロー5, 6, 7, 8-テトラヒドロバイオプテリンまたはその塩を有効成分とする、特許請求の範囲第1項記載の治療剤。

## 3. (発明の詳細な説明)

(産業上の利用分野)

本発明は、テトラヒドロバイオプテリンおよびその誘導体を有効成分とする悪性腫瘍並びに重症ウイルス感染症に伴うアミノ酸代謝異常の治療剤に関するものである。

(従来技術)

悪性腫瘍の中には腫瘍の増殖に伴い、種々の神経症状が出現しその治療の障害となることがある。例えば悪性細胞癌(malignant histiocytosis)はマクロファージの悪性

腫瘍であり、マクロファージが骨髄、肝臓、脾臓、中枢神経等の組織に異常増殖して多臓器不全を起こすと共に、痙攣、意識障害等の神経症状を来とし、予後も悪い。

同様の神経症状はまた、重篤なウイルス感染症においても出現する。即ちウイルス感染症の中には、VAHS（ウイルス感染に続発する血球貪食症候群：virus-associated hemophagocytic syndrome）と呼ばれる極めて重篤なものがあるが、その症状には悪性細胞症に類似した神経症状が見られる。しかし、従来このような症例における神経症状の発症の原因については全く不明であった。従って治療法に関しても根本的治療法が無く、交換輸血、抗凝固剤の投与等の対症的療法が試みられているのみであった。

一方、本発明の治療剤の有効成分であるテトラヒドロバイオプテリンおよびその誘導体は公知化合物であり、悪性高フェニルアラニン血症、うつ病、パーキンソン病の治療薬としての用途が知ら

れている。例えば特開昭59-25323号公報、同59-76086号公報を参照。

（発明が解決しようとする問題点）

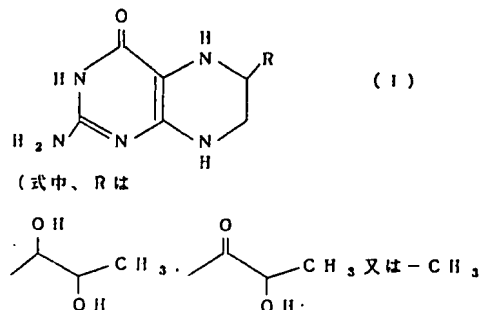
上記の如く、悪性腫瘍や重症ウイルス感染症に伴う神経症状の治療のための原因治療薬は従来見出されていなかった。本発明の目的は、これらの神経症状の原因を解明し、その原因を患者から取り除くための薬剤を提供することである。そのような治療薬は悪性腫瘍や重症ウイルス感染症における神経症状を軽減し、患者を体力消耗から回復させ、ひいては抗ウイルス剤や制癌剤の効果を高めて、悪性腫瘍や重症ウイルス感染から患者を救出する有益な医薬として強く要望されている。

（問題点を解決するための手段）

本発明者らは、神経症状を併発した悪性細胞症やVAHSにおける痙攣、意識障害等を呈する患者において血中フェニルアラニン量の異常高値、尿中テトラヒドロバイオプテリンの異常低値を示す所見を得た。この事実から、これら患者の体内においては体内でフェニルアラニンをチロシンに

変換するフェニルアラニン水酸化反応に異常が生じ、これが神経症状の原因であると推定した。そこで、これらチロシン等のアミンの生成経路で律速的役割を示す芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素であるテトラヒドロバイオプテリンによる悪性細胞症およびVAHS患者の神経症状の治療法を試みたところ、患者の血中フェニルアラニン値の異常増大ならびに尿中テトラヒドロバイオプテリン量の異常低下が正常値に復し、それと共に神経症状が著しく改善されることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、式（I）：



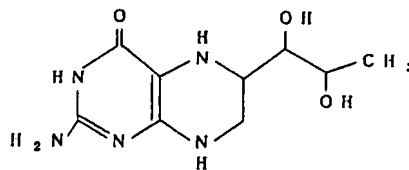
を示す。)

で表される化合物又はその塩を有効成分とする、悪性腫瘍やウイルス感染症に伴う神経症状を改善するための治療剤である。

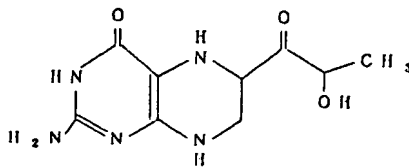
本発明の治療剤の有効成分である前記一般式

(I) で表される化合物には次のものおよびそれらの塩が含まれる：

6-エリスロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロバイオプテリン

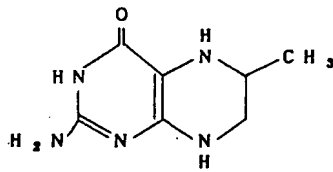


セビアプテリン



6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

アテリン



以上の化合物中で、好ましいものは5, 6, 7, 8-テトラヒドロバイオアテリン又はその塩であり、更にそのうちでも最も好ましい化合物は毒性が特に低い点等から見てL-エリスロー5, 6, 7, 8-テトラヒドロバイオアテリン又はその塩である。

本発明の式(1)で表される化合物は公知物質である。例えば特開昭59-25323号公報および特開昭59-76086号公報参照。塩としては薬理的に無毒性の酸例えば、塩酸、リン酸、硫酸、ホウ酸、酢酸、ギ酸等との塩が例示され、式(1)の化合物の上記塩類も本発明の有効成分に含まれる。

本発明の治療剤は、式(1)で表される化合物

- $\alpha$ -トコフェロール、天然トコフェロール等があげられる。使用する量は、活性化合物を安定化させる量であれよいが、一般的には活性化合物1に対し重量で0.2ないし1.5である。

経口投与に適する本発明の製剤は各々所定量の活性化合物(1種またはそれ以上)を含有する錠剤、カプセル剤、粉末、散剤または顆粒剤として、またはシロップ、エマルジョンまたは頓服剤のような非水性液中の懸濁液として提供できる。

顆粒剤は、活性成分(1種またはそれ以上)と1種またはそれ以上の前記補助成分を均一に混合して造粒し、ふるいを用いてメッシュをそろえることにより提供される。

錠剤は、場合により1種またはそれ以上の補助成分とともに、圧縮または成形により製造できる。

カプセル剤は、活性成分と1種またはそれ以上の補助成分を均一に混合した粉末または顆粒を適当なカプセルに充填等をうけ用い充填して製造する。

直腸投与用の製剤は、カカオ脂等の慣用の担体を使用し、座薬として提供できる。

を一般の医薬製剤に用いられる担体と、常法によって経口、直腸又は非経腸(静脈内、髄液中への投与を含む)投与に適する製剤形態にすることにより製造される。

これら医薬製剤に用いられる担体としては、用いられる剤形によるが、一般的に賦形剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。

賦形剤の代表例としては澱粉、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、セルロース等があり、結合剤としてはポリビニルピロリドン、澱粉、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等がある。また、崩壊剤の例としては、澱粉、寒天、ゼラチン末、セルロース、CMC等があるが、一般に用いられている賦形剤、結合剤、崩壊剤であればこれら以外でもよい。

本発明の治療剤は、好ましくは上記担体以外に、有効成分を安定化するための酸化防止剤を含有する。酸化防止剤は医薬製剤に一般に使用されているものから適宜選択され、例えばアスコルビン酸、N-アセチルシステイン、L-システイン、d,l

非経腸投与用製剤は、殺菌剤を浄化容器中に活性成分1種またはそれ以上を乾燥固体として密封して提供できる。

この乾燥固体製剤は非経腸投与時に、所定量の無菌水に分散もしくは溶解して患者に投与することができる。

これらの製剤の製造においては、有効成分及び通常の補助成分の他に前述の酸化防止剤を加えて製剤することが好ましく、又所望により賦形剤、緩衝剤、風味付与剤、結合剤、表面活性剤、増粘剤、潤滑剤等から選ばれる1種またはそれ以上の補助成分をさらに含有してもよい。

活性化合物、すなわち式(1)の化合物の投与量は投与経路、処置される症状および処置をうける患者によって変わることは勿論のことであるが、最終的には医師の判断にまかせられる。

神経症状を処置するに適當な投与量は、0.1~50mg/体重kg/日の範囲にあり、代表的な好適投与量は2~20mg/体重kg/日である。

所望の投与量は上記の活性成分を1日1回投与

してもよいが、1日中の適当な間隔で1~4回分  
割投与してもよい。

活性成分は単独で、そのまま他の成分と混合せ  
ずに投与することもできるが、投与量の調節を容  
易にするため等の理由から活性成分を医薬製剤と  
して投与すると好ましい。

本発明の製剤は、有効成分として式(1)の化  
合物とともに、5-ヒドロキシトリプトファン  
(5HTP)およびL-ドーパ(L-DOPA)  
よりなる群から選ばれる少なくとも一種を補助的  
有効成分として含有してもよい。これら、有効成  
分の混合により、式(1)の有効成分の単独使用  
に比べて、一般に一層優れた治療効果を奏するこ  
とが認められる。本発明製剤中における上記各成  
分の比率は特に限定されないが、例えば重量で式  
(1)の有効成分1に対して、5HTPおよび/  
またはL-DOPA 0.1~10の範囲、好まし  
くは0.5~2の範囲とすることができる。

この混合製剤により重症ウィルス感染または悪  
性腫瘍に伴う神経症状を治療する際の適当な投与

量は、有効成分の合計量として1.0~5.0mg/  
体重kg/日の範囲にあり、好ましくは1.0~2  
0mg/体重kg/日である。

治療に当たり、式(1)の化合物を単独で有効  
成分として含む製剤および他の有効成分とともに  
含む製剤の選択は、年齢、症状に応じて医師によ  
り適宜判断される。

本発明の治療剤に用いられる活性化合物は、光  
学活性なL-エリスロー5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロバイオプテリンおよびその塩が最も好まし  
いが、DL-テトラヒドロバイオプテリン、セビ  
アプテリン、または6-メチル-5, 6, 7, 8-  
テトラヒドロバイオプテリンおよびこれらの塩等の類  
似化合物でもよい。しかし毒性等の問題から、生  
体内に存在するL-エリスロー5, 6, 7, 8-  
テトラヒドロバイオプテリンが最も好ましい。因  
みにこのL-エリスロー5, 6, 7, 8-テトラ  
ヒドロバイオプテリン・2塩酸塩のラットに対す  
る急性毒性は経口投与で2g/kg以上であり、胎  
毒毒性は見出されない。また光学活性体でないD

L-テトラヒドロバイオプテリンも、特開昭59  
-76086号公報および特開昭59-2532  
3号公報におけるパーキンソン病の治療にも見ら  
れるように毒性は弱く、悪性腫瘍やウィルス感染  
症に伴うアミノ酸代謝異常症に用いられることは  
可能である。これら以外の式(1)に属する化合  
物の急性毒性も、同様にほとんど見出されない。

以下実施例に従ってさらに詳細に説明するが、  
本発明は、これらの実施例に限定されるものでな  
い。

#### 実施例1(顆粒剤、細粒剤)

ポリビニルピロドン(コリドン30)1部を滅  
菌精製水にとかし、ここにアスコルビン酸10部  
およびL-システイン・塩酸塩5部を加え均一な  
溶液としたのちテトラヒドロバイオプテリン・2  
塩酸塩10部を加え均一とした。

この溶液を賦形剤(マンニトールまたは乳糖)  
59部および崩壊剤(コーンスターチまたはヒド  
ロキシプロピルセルロース(LH-22))15  
部に加え緩合、造粒し乾燥したのち篩別した。

#### 実施例2(錠剤)

実施例1で作った活性成分の均一溶液に乳糖5  
8部、微結晶セルロース15部を混合したのち、  
さらにステアリン酸マグネシウム1部を加え混合  
し打錠した。

#### 実施例3(カプセル剤)

実施例1で作成した剤形のをカプセルに充  
填した。但し、滑沢剤としてステアリン酸マグネ  
シウムを0.2%添加して製剤したものを用いた。

#### 実施例4(注射用剤)

テトラヒドロバイオプテリン・

2塩酸塩	1.5g
アスコルビン酸	1.5g
L-システイン塩酸塩	0.5g
マンニトール	6.5g

上記成分を滅菌精製水にとかし、100mlとし  
除菌したものを、1ml又は2mlずつバイアル又は  
アンプルにとり凍結乾燥して密封した。

#### 実施例5(注射用剤)

テトラヒドロバイオプテリン・2塩酸塩 2.0  
gを無酸素で滅菌精製水にとかし、100 mlとし  
た溶液を、除菌し、実施例4と同様に密封した。

#### 実施例6(座薬用剤)

テトラヒドロバイオプテリン・  
2塩酸塩 150部  
アスコルビン酸 150部  
L-システイン・塩酸塩 50部

上記成分を用い、均一な粉末にしたものをカカ  
オ油9.950部に分散させた。

#### 実施例7(顆粒剤)

テトラヒドロバイオプテリン・  
2塩酸塩 5部  
アスコルビン酸 5部  
L-システイン・塩酸塩 2部

上記成分を使用し均一な溶液とした。

一方マンニトール55部、ポリビニルピロリド

テトラヒドロバイオプテリン・  
2塩酸塩 5部  
アスコルビン酸 5部  
L-システイン・塩酸塩 2部

上記成分を使用し均一溶液とした。

一方、5-ヒドロキシトリプトファン5部、L-  
DOPA10部、マンニトール50部、ポリビ  
ニルピロリドン(コリドン30)1部およびヒド  
ロキシプロピルセルロース(LH-22)9部を  
均一に混合したものに上記の溶液を加え混合し造  
粒したのち乾燥、篩別した。

以下に臨床例を挙げ、その顕著な効果について  
詳細に説明する。臨床例1~4はいずれも、悪性  
腫瘍およびVAHSにおいて、神経症状とともに  
アミノ酸代謝異常が生じていることを示すもので  
あり、特に臨床例3は、そのような神経症状およ  
びアミノ酸代謝異常が、テトラヒドロバイオプテ  
リンの投与により消失したことを示す例である。

#### (臨床例1)

ン1部、ヒドロキシプロピルセルロース14部お  
よび5-ヒドロキシトリプトファン5部を均一に  
混合したものに上記の溶液を加え、混合し造粒し  
たのち乾燥、篩別した。

#### 実施例8(顆粒剤)

テトラヒドロバイオプテリン・  
2塩酸塩 5部  
アスコルビン酸 5部  
L-システイン・塩酸塩 5部  
マンニトール 52部  
ポリビニルピロリドン  
(コリドン30) 1部  
ヒドロキシプロピルセルロース  
(LH-22) 12部  
L-DOPA 10部

上記成分を用い実施例7と同様に造粒し、篩別  
した。但し5-ヒドロキシトリプトファン5部の  
代わりにL-DOPA10部を用いた。

#### 実施例9(顆粒剤)

本症例は3才の男子で診断により悪性細胞癌と  
診断された。典型的悪性細胞癌の症状を呈すると  
同時に痙攣、意識障害等の神経症状を示した。こ  
の時、血中フェニルアラニン/チロシン値(P  
he/Tyr)は2.98と高値を示し、テトラ  
ヒドロバイオプテリンは検出されなかった。

#### (臨床例2)

本症例は12才の女子で診断により悪性細胞癌  
と診断された。典型的悪性細胞癌の症状を呈する  
と同時に痙攣、意識障害等の神経症状を示した。  
この時血中Phe/Tyr値は3.65と高値を  
示し、尿中テトラヒドロバイオプテリンは検出さ  
れなかった。

#### (臨床例3)

本症例は2才の女子で診断により悪性細胞癌と  
診断され、発熱、皮膚発赤、血球減少、肝脾腫大  
等の典型的症状を示し、痙攣、意識障害が見られ  
た。血中Phe/Tyr値は2.84と高く、  
フェニルアラニン量が異常に高かった。交換輸血  
によりPhe/Tyr値は2.05にまで低下し

た。この時点でテトラヒドロバイオプテリン7.5 mg/kgを経口的に与えるとPhe/Tyr値は4時間後には1.35、8時間後には1.78と低下を示した。尿中テトラヒドロバイオプテリン/全バイオプテリン値は投与前25.0から投与8時間後44.8へと上昇し、尿中テトラヒドロバイオプテリンの増加とPhe/Tyr値の低下とは良い相関を示すと同時にテトラヒドロバイオプテリン投与により、痙攣、意識障害等の神経症状は消失した。

(臨床例4)

本症例は11才の女児でテトラヒドロバイオプテリンを入手しえず投与の機会がなかった症例であるが、来院時に発熱、肝脾腫、意識混濁、リンパ節腫脹、出血傾向を示した。緒検査にてVAHSと診断したが、特定のウィルスは同定しえなかった。血中Phe/Tyr比は6.25と高値を示し、血漿交換を2日連続して施行するとPhe/Tyr値の低下と意識レベルの改善を認めたが、入院4日目には腎不全、呼吸不全が進行し死

亡した。

(発明の効果)

以上説明したとおり、本発明は、重症ウィルス感染症または悪性腫瘍に伴う患者の神経症状の原因をつきとめ、その原因療法のための治療剤を提供したものである。本発明の治療剤により、これらの難病の原因を取り除き、患者を総合的に治療することにより、重症ウィルス感染症や悪性腫瘍からの治療率を高めることが期待される。

特許出願人      サントリー株式会社  
代理人            弁理士 湯浅 恭三 (外名)